

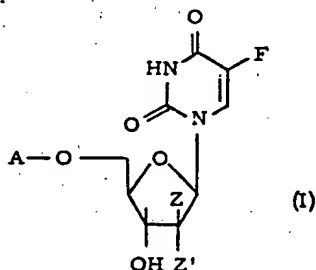
JA 0091995

JUN 1982

07577 J/50 803 FUJC 26.11.80  
 FUJI CHEMICAL IND KK \*J5 7091-995  
 28.05.81-JP-080228 (+210796) (08.06.82) A61k-31/70 C07h-19/06

Nucleoside-5'-O-morpholino acyl ester derivs. - useful as antitumour, antiviral and immunity regulating agents

Nucleoside-5'-O-morpholinoacyl ester derivs. of formula (I) are new:



(A = acyl of satd. fatty acid having morpholino at  $\alpha$ - or  $\omega$ -position;  
 Z and Z' = H or OH, but are not both OH).

B(4-B3, 12-A6, 12-G7) 3

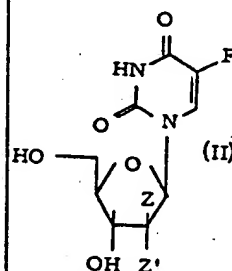
073

#### USE

(I) are antitumour agents, antiviral agents and immuno-regulators.

#### PREPARATION

(I) are prepd. by esterifying (1) a satd. fatty acid having a morpholino gp. or a gp. displaceable with a morpholino gp. (e.g. halogen, tosyloxy, mesyloxy, etc.) at its  $\alpha$ - or  $\omega$ -position, or its reactive deriv., with (2) a nucleoside of formula (II), and if necessary, converting the morpholino-displaceable gp. to a morpholino gp.



OH gps. of (II) other than the 5-OH are protected with isopropylidene, ethoxyethylidene, etc. The esterification is carried out in an anhydrous aprotic solvent in the presence of a basic cpd. and in the presence or absence of a condensing agent at  $\leq 40^\circ\text{C}$  for 1-44 hrs. (6ppW140).

J57091 995

⑩ 日本国特許庁 (JP)  
⑫ 公開特許公報 (A)

⑪ 特許出願公開  
昭57-91995

⑤ Int. Cl.<sup>3</sup>  
C 07 H 19/06  
// A 61 K 31/70

識別記号  
ABC  
ADU  
ADY

庁内整理番号  
7252-4C

④ 公開 昭和57年(1982)6月8日  
発明の数 3  
審査請求 未請求

(全 6 頁)

⑭ スクレオシド-5'-O-モルホリノアシルエ  
ステルおよびその製造法

① 特 願 昭56-80228

② 出 願 昭56(1981)5月28日

優先権主張 ③ 1980年11月26日 ④ 米国(US)  
⑤ 210796

⑦ 発 明 者 遠藤武  
富山県中新川郡上市町広野975  
番地

⑧ 発 明 者 酒井克美  
富山県中新川郡上市町柿沢新59  
3番地の6

⑥ 発 明 者 長清秋

富山県中新川郡上市町横法音寺  
1番地の2 雇用促進住宅上市宿  
舎1号棟402号

⑦ 発 明 者 稲本吉孝

滑川市稲泉463番地

⑧ 発 明 者 勅使川原晴彦

富山県中新川郡上市町広野975  
番地

⑨ 出 願 人 富士化学工業株式会社

富山県中新川郡上市町横法音寺  
55

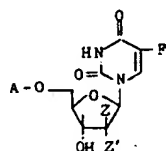
⑩ 代 理 人 弁理士 南孝夫

明 細 書

1. 発明の名称 スクレオシド-5'-O-モル  
ホリノアシルエステルおよびその製  
造法

2. 特許請求の範囲

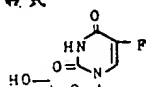
1) 一般式



(式中Aはα位又はω位にモルホリノ基を有  
する飽和脂肪酸のアシル基であり、Z及びZ'  
はH又はOHであるが、Z及びZ'が同時にOHで  
あることはない)

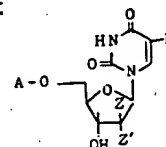
で表わされるスクレオシド-5'-O-モル  
ホリノアシルエステル誘導体。

2) α位又はω位にモルホリノ基を有する飽和  
脂肪酸と一般式



(式中Z及びZ'はH又はOHであるが、Z及び  
Z'が同時にOHであることはない)

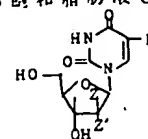
で表わされるスクレオシドとをエステル化反  
応によりエステル結合させることを特徴とす  
る一般式



(式中Aはα位又はω位にモルホリノ基を有  
する飽和脂肪酸のアシル基であり、Z及びZ'  
は前記の定済を有する)

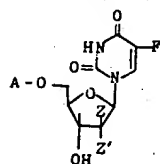
で表わされるスクレオシド-5'-O-モル  
ホリノアシルエステルの製造法。

3) α位又はω位にモルホリノ基とエステル結合  
基を有する飽和脂肪酸と一般式



(式中Z及びZ'はH又はOHであるが、Z及び

で表わされるヌクレオシドとをエステル化反応によりエステル結合させ、次いで前記のモルホリノ基と置換し得る基をモルホリノ基に変換することを特徴とする一般式

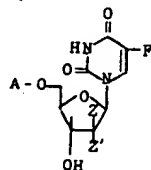


(式中Aは $\alpha$ 位又は $\omega$ 位にモルホリノ基を有する飽和脂肪酸のアシル基を表し、又Z及びZ'は前述の定義を有する)

で表わされるヌクレオシド-5'-O-モルホリノアシルエステル誘導体の製造法。

### 3. 発明の詳細な説明

本発明は一般式



(式中Aは $\alpha$ 位又は $\omega$ 位にモルホリノ基を有する

酸とモルホリンとから常法によつて得られ、それをそのままの形か又はそのハライドや混合酸無水物の様な反応性誘導体に変えた上で前記のエステル化反応に供せられる。

また、他の一方の出発原料である相当するヌクレオシド、すなわち、5-フルオロウリジン、5-フルオロ-2'-デオキシウリジン、1- $\beta$ -D-アラビノフラノシル-5-フルオロウラシルなどは、いずれも既知物質である。これらは通常は、副反応を防止するためにその5'位以外のOH基を常法により保護基によつて保護した形で反応に供することができる。その際の保護基はエステル化後に容易に除去し得る基であればよく特定されるものではない。これを例示すると、イソプロピリデン、エトキシエチリデン、ベンジリデン等のアルキリデン基である。

$\alpha$ 位又は $\omega$ 位にモルホリノ基を有する飽和脂

肪酸のアシル基であり、Z及びZ'はH又はOHであるが、Z及びZ'が同時にOHであることはない)

で表わされるヌクレオシド-5'-O-モルホリノアシルエステル誘導体及びその製造法に関する。

本発明に係る前記式で表わされるヌクレオシド誘導体はいずれも新規化合物であつて、抗癌性腫瘍剤、抗ウイルス剤、免疫抑制剤として有用な医薬用物質である。

本発明に係る上記のヌクレオシド誘導体は、相当するヌクレオシドと $\alpha$ 位又は $\omega$ 位にモルホリノ基を有する飽和脂肪酸とをヌクレオシドの5'位においてエステル化反応によりエステル結合させることにより得られる。このエステル化の方法それ自体は通常よく知られたエステル化法ならびにその変法いづれでも良く特定されない。

出発原料の一つである $\alpha$ 位又は $\omega$ 位にモルホリノ基を有する飽和脂肪酸は、 $\alpha$ 位又は $\omega$ 位にモルホリノ基と置換し得る基を有する飽和脂肪

酸中で塩基性化合物と縮合剤との存在下に40℃以下で反応させる。

この際溶媒としては無水の非プロトン性溶媒が用いられるがその例としてはベンゼン、トルエン、キシレン、ハロゲン化炭化水素例えばジクロルメタン、クロロホルム、モノクロルエタン、ジクロルエタン、トリクロルエタン等、エーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ピリジン、ニトロメタン等があげられる。

上記の塩基性化合物としてはトリアルキルアミン、ピリジン、ピコリン、ルチジン等の3級アミン又は炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸バリウム等の無機塩基を用いることが出来るが、ピリジンを用いると溶媒を兼ねることも出来るという利点がある。

縮合剤としてはp-トルエンスルホンクロリド、トリイソプロピルベンゼン、

ジイミド、チオニルクロリド、オキシ塩化磷等を用いることが出来る。

反応における各物質の使用モル比は、通常は例えばスクレオシド1モルに対し $\alpha$ 位又は $\omega$ 位にモルホリノ基を有する飽和脂肪酸、塩基性化合物、縮合剤、各1~3モル程度である。

反応は40℃以下で行われ、通常、1~44時間で完結する。

なお、 $\alpha$ 位又は $\omega$ 位にモルホリノ基を有する飽和脂肪酸を反応性誘導体として用いる場合は上に述べた縮合剤は不要である。

生成する目的化合物はクロマトグラフ法等により精製される。

5'位以外のOH基を保護したスクレオシドを用いてエステル化反応を行う場合は生成した物質を適当な方法により分離した後、その保護基を除去して目的とする化合物を得る。

この保護基を除去する反応は常法により、溶媒中で酸の存在下に40℃以下で行われる。この際用いられる酸としては塩酸、硫酸等の鉱酸

ゲン化するハロゲン化剤によりハロゲン化するか、 $\alpha$ 位又は $\omega$ 位に水酸基を有する炭素原子数2~10の飽和脂肪酸を常法によりハロゲン化水素酸又はパラトルエンスルホン酸やメタンスルホン酸のクロリドで処理することにより得られる。

$\alpha$ 位又は $\omega$ 位に水酸基を有する上記の飽和脂肪酸ならびにその製法は既知知られているが、製法が直接文献に記載されていないものについては既知の類似反応を用いる方法により得ることが出来る。

$\alpha$ 位又は $\omega$ 位にモルホリノ基と置換し得る基を有する飽和脂肪酸とスクレオシドとのエステル化反応は、前述のエステル化反応と同様のエステル化法によつて行うことが出来る。

この場合、生成したエステルは適当な方法で分離した後、それが有しているモルホリノ基と置換し得る基をモルホリノ基に変換する。

この変換の際の反応はジクロルメタン、クロロホルム、ジクロルエタン、トリクロルエタン、ジオキサン、ジメチルフォルムアミド、イソブ

や、酢酸、トリフルオロ酢酸等の有機酸があげられ、溶媒としてはプロトン性溶媒例えば水、メタノール、エタノール、ギ酸、酢酸等又はこれらの混合物があげられる。場合によつては非プロトン性溶媒を組合せて使用しても良い。反応時間は通常30分~20時間である。

生成する目的化合物はクロマトグラフ法等により精製される。

本発明に係る前記のスクレオシド誘導体は、また、 $\alpha$ 位又は $\omega$ 位にモルホリノ基と置換し得る基を有する飽和脂肪酸とスクレオシドとをエステル化反応により、エステル結合させ、次いで該モルホリノ基と置換し得る基をモルホリノ基に変換することによつても得ることができる。

この場合、上記の飽和脂肪酸の有するモルホリノ基と置換し得る基としては、例えばBr、I、Clの如きハロゲンや $-\text{OSO}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_3$ 、 $-\text{OSO}_2\text{CH}_3$ 等の如きスルホン酸エステル基等があげられる。

これらの基を有する脂肪酸は、炭素原子数2~10の飽和脂肪酸を、カルボン酸の $\alpha$ 位をハロ

ことにより容易に行うことができる。

生成した目的物質はクロマトグラフ法等により精製される。

5'位以外のOH基を保護したスクレオシドを用いて上記のエステル化反応を行つた場合には、前述のモルホリノ基への変換反応を行つた後、保護基を除去するのが良い。この場合の保護基の除去の方法も既に述べた場合と同様にして行うことができる。

以下に本発明の実施例を記す。

#### 実施例 1

5'-O-(5-モルホリノペンタノイル)-5-フルオロウリジン；

5-モルホリノペンタン酸塩塩塩 2.96g (13.2 mmol) のピリジン溶液 (30 ml) に 2,4,6-トリイソプロピルベンゼンスルフォニルクロリド 4.2g (13.9 mmol) を加え、室温で15分間攪拌したのち、これに、2',3'-O-イノブコピリデン-5-フルオロウリジン 2.00g (6.62 mmol)

液を減圧で濃縮し、残留分をクロロホルム(50 ml)と8当量の炭酸カリウム水溶液(50 ml)に分配した。水層をクロロホルム(50 ml×5)で抽出したのちクロロホルム層を合し、乾燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$  使用)濃縮後、残留分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム、2当量のメタノールを含むクロロホルム)により分離精製すると5'-0-(5-モルホリノペンタノイル)-2',3'-0-イソプロピリデン-5-フルオロウリジン1.17gが得られた。

NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ppm : 7.48(d, 1H,  $\text{H}_6$ ), 5.73(bs, 1H,  $\text{H}_1'$ ), 3.7(m, 4H, o-メチレンプロトン), 2.45(m, 8H, メチレンプロトン), 1.56, 1.35(s, s, m, 10H, メチレンプロトン, メチルプロトン)

上記で得られたエステル1.00g(2.12 mmol)を90%トリフルオロ酢酸水溶液(10 ml)に溶かし室温で30分間放置した。反応液を減圧で濃縮し、残留分をピリジン-クロロホルム(1:1, 50 ml)と3当量の炭酸カリウム-水溶液(50 ml)に分配した。水層をピリジン-クロロホルム

(40 ml)よりなる懸濁液にクロルアセチルクロライド1.62g(14.3 mmol)のジクロルエタン(20 ml)溶液を-5℃~0℃で滴下し、2時間かくはんした。この反応液に氷水(40 ml)を加え、有機層を分離し、水層をクロロホルム(20 ml×2)で抽出した。有機層を集め2当量炭酸水素ナトリウム(50 ml×2)、 $\text{H}_2\text{O}$ (50 ml×2)で洗い、乾燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$  使用)後、減圧で濃縮した。残留分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔クロロホルム-四塩化炭素(2:1)〕で分離精製すると、5'-0-クロルアセチル-2',3'-0-イソプロピリデン-5-フルオロウリジン2.25g(90%)が無晶系粉末として得られた。

NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ppm : 1.36(1.3H, s, メチルプロトン), 1.57(3H, s, メチルプロトン), 4.14(2H, s, メチレンプロトン), 5.72(1H, bd,  $\text{H}_1'$ ), 7.51(1H, d,  $\text{H}_6$ )

b) 5'-0-クロルアセチル-2',3'-0-イソプロピリデン-5-フルオロウリジン2.0g

(1:1, 50 ml×2)で抽出したのち、有機層を合し、乾燥濃縮した。残留分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム、3当量メタノールを含むクロロホルム)により分離精製すると5'-0-(5-モルホリノペンタノイル)-5-フルオロウリジン0.51gが無色の固体として得られた。

NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ ppm : 7.85(d, 1H,  $\text{H}_6$ ), 5.81(bs, 1H,  $\text{H}_1'$ ), 3.7(m, 4H, メチレンプロトン), 2.4(m, 8H, メチレンプロトン), 1.65(m, 4H, メチレンプロトン)

元素分析 ( $\text{C}_{12}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{O}_8\text{F} \cdot 1.5\text{H}_2\text{O}$  として)

	C	H	N
実測値	47.23	6.38	9.49
理論値	47.16	6.38	9.18

#### 実施例 2

5'-0-モルホリノアセチル-5-フルオロウリジン

a) 2',3'-0-イソプロピリデン-5-フルオロウリジン2.00g(4.62 mmol)、2,6-ルチジン2.00g(18.7 mmol)、ジクロルエタン

をクロロホルム(50 ml)に溶かし、4時間加熱還流した。反応液を1.5当量の炭酸カリ水溶液で洗浄し、水層をクロロホルム(50 ml×4)で抽出したのちクロロホルム層を合した。有機層を乾燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$  使用)濃縮後残留分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム、2当量のメタノールを含むクロロホルム)で分離精製すると5'-0-モルホリノアセチル-2',3'-0-イソプロピリデン-5-フルオロウリジン2.07gが得られた。

NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ppm : 1.35, 1.55(3H×2, s, s, メチルプロトン), 2.6(4H, m, メチレンプロトン), 3.3(2H, s, メチレンプロトン), 3.75(4H, m, メチレンプロトン), 5.7(1H, bs,  $\text{H}_1'$ ), 7.5(1H, d,  $\text{H}_6$ )

上記で得られたエステル2.0g(4.66 mmol)を90%トリフルオロ酢酸水(15 ml)に溶かし室温で1時間放置した。反応液を減圧で濃縮し、残留分を5当量の炭酸カリウム水20 mlに冷却下に溶かし、クロロホルム-ピリジン(1:1, 50 ml×5)で抽出した後、有機層を

乾燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$  使用) 濃縮した。残留分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (4 多メタノールを含むクロロホルムから 12 多のメタノールを含むクロロホルムの直線濃度勾配) で分離精製すると 5'-0-モルホリノアセチル-5-フルオロウリジン 0.85 g (46.9%) が無色の粉末状固体として得られた。

NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ ppm : 2.6 (4H, m, メチレンプロトン), 3.34 (s, メチレンプロトン), 3.7 (4H, m, メチレンプロトン), 5.84 (1H, bd,  $\text{H}_1'$ ), 7.91 (1H, d,  $\text{H}_6$ )

質量分析 : 389 ( $\text{M}^+$ ), 248, 130, 87

元素分析 : ( $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{O}_8\text{P} \cdot 0.5 \text{H}_2\text{O}$  として)

	C	H	N
実験値 : 44.74	44.74	4.93	10.31
理論値 : 45.23	45.23	5.31	10.55

### 実施例 3

5'-0-(2-モルホリノプロピオニル)-5-フルオロウリジン :

a) 2',3'-0-イソプロピリデン-5-フルオロウリジン 2.00 g (6.62 mmol) の無水ピリジ

2 多の炭酸カリウム水溶液 (30 ml) で洗浄した後、水層をクロロホルム (40 ml  $\times$  3) で抽出し、クロロホルム層を合した。クロロホルム層を乾燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$  使用) 後減圧で濃縮し残留分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (1 多のメタノールを含むクロロホルム) により分離精製すると 5'-0-(2-モルホリノプロピオニル)-2',3'-0-イソプロピリデン-5-フルオロウリジン 1.80 g が得られた。  
NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ppm : 7.49 (d, 1H,  $\text{H}_6$ ), 5.71 (bd, 1H,  $\text{H}_1'$ ), 3.7 (m, 4H, メチレンプロトン), 2.6 (m, 4H, メチレンプロトン), 1.57 (s, 3H, メチルプロトン), 1.36 (s, メチルプロトン), 1.30 (d, メチルプロトン)

上に得たエステル 1.75 g を 90 多トリフルオロ酢酸 (10 ml) に溶かし、室温で 1 時間放置した。反応液を減圧で留去した後、残留分を 5 多の炭酸水素ナトリウム水溶液 (20 ml) に冷加下で溶かし、クロロホルム-ピリジン (3:1, 50 ml  $\times$  5) で抽出した後、有機層を

ン (30 ml) 溶液に 0℃で、微しく攪拌しながら  $\alpha$ -ブロモプロピオニルクロライド 1.71 g (10 mmol) を滴下 (約 10 分) したのち、室温で約 1 時間攪拌した。減圧で溶媒を除き、残留分をクロロホルム (100 ml) に溶かし、氷水 (100 ml)、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (100 ml) にて順次洗ったのちクロロホルム層を硫酸ナトリウムで乾燥しろ過した後濃縮すると 5'-0-(2-ブロモプロピオニル)-2',3'-0-イソプロピリデン-5-フルオロウリジン 2.68 g が得られた。[NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ppm : 7.45 (d, 1H,  $\text{H}_6$ ), 5.78 (d, 1H,  $\text{H}_1'$ ), 1.68 (d, 3H,  $\text{CH}_3$ -CH), 1.54 (s, 3H, イソプロピリデンメチルプロトン), 1.36 (s, 3H, イソプロピリデンメチルプロトン)。]

b) 5'-0-(2-ブロモプロピオニル)-2',3'-0-イソプロピリデン-5-フルオロウリジン、1.98 g (4.53 mmol) のクロロホルム溶液 (40 ml) にモルホリン 1.50 g (17.2 mmol) を加えたのち 7 時間加熱還流した。反応液を

ゲルカラムクロマトグラフィー (2~8 多メタノールを含むクロロホルムの直線濃度勾配) で分離精製すると、5'-0-(2-モルホリノプロピオニル)-5-フルオロウリジン 0.85 g (53.4%) が無色の粉末状固体として得られた。

NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ ppm : 1.33 (3H, d, メチルプロトン), 2.6 (4H, m, メチレンプロトン), 3.7 (4H, m, メチレンプロトン), 5.87 (1H, bd,  $\text{H}_1'$ ), 7.88 (1H, d,  $\text{H}_6$ )  
質量分析 : 403 ( $\text{M}^+$ ), 274, 130, 87  
元素分析 ( $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_8\text{P} \cdot 0.5 \text{H}_2\text{O}$  として)

	C	H	N
実験値 : 46.33	46.33	5.49	9.97
理論値 : 46.60	46.60	5.62	10.19

### 実施例 4

5'-0-(2-モルホリノプロピオニル)-2'-デオキシ-5-フルオロウリジン

2'-デオキシ-5-フルオロウリジン 1.5 g (4.09 mmol) をピリジン (100 ml) に溶かし

特開昭57- 91995(6)

プロピオニルクロリド 1.60g (9.33 mmol) のジクロロメタン溶液 (20 ml) を滴下した。反応液にイソプロピルアルコール (2 ml) を加え減圧で濃縮し、残留分をシリカゲルクロマトグラフィー (1~4 名のメタノールを含むクロロホルムの直線濃度勾配) により分離精製すると 5'-O-(2-プロモプロピオニル)-2'-デオキシ-5-フルオロウリジン 1.2g (51.7%) が得られた。

NMR (CD<sub>3</sub>OD) δppm : 1.70(3H, d, メチルプロトン), 2.30(2H, m, H<sub>2</sub>'), 6.25(1H, t, H<sub>1</sub>'), 7.78(1H, d, H<sub>6</sub>)

上記で得られたエステル 0.97g (2.55 mmol) をジオキサン (20 ml) に溶かし、モルホリン 0.89g (10.18 mmol) を加え、3 時間加熱還流した。反応液を冷却後、沈澱物を分別し、母液を減圧で濃縮した。残留分をシリカゲルクロマトグラフィー (1~4 名のメタノールを含むクロロホルムの直線濃度勾配) により分離精製すると、5'-O-(2-モルホリノプロピオニル)-2'-デオキシ-5-フルオロウリジン 0.80g

(8.2%) が無晶形粉末として得られた。

NMR (CD<sub>3</sub>OD) δppm : 1.35(3H, d, メチルプロトン), 2.32(2H, t, H<sub>2</sub>'), 2.60(4H, m, メチレンプロトン), 3.70(4H, m, メチレンプロトン), 6.27(1H, t, H<sub>1</sub>'), 7.85(1H, d, H<sub>6</sub>)

質量分析 : 385 (M<sup>+</sup>), 256, 129

元素分析 (C<sub>16</sub>H<sub>22</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub>P · 0.5 H<sub>2</sub>O として)

	C	H	N
実測値 :	48.74	5.84	10.63
理論値 :	48.48	5.85	10.60

特許出願人 富士化学工業株式会社

代理人 弁理士 南 孝 夫

⑪ 公開特許公報 (A)

昭57—91995

⑫ Int. Cl.<sup>3</sup>  
C 07 H 19/06  
# A 61 K 31/70

識別記号  
ABC  
ADU  
ADY

庁内整理番号  
7252—4C

⑬ 公開 昭和57年(1982)6月8日  
発明の数 3  
審査請求 未請求

(全 6 頁)

⑭ スクレオシド—5'—O—モルホリノアシルエ  
ステルおよびその製造法

⑮ 特 願 昭56—80228

⑯ 出 願 昭56(1981)5月28日

優先権主張 ⑰ 1980年11月26日 ⑱ 米国(US)  
⑲ 210796

⑳ 発 明 者 遠藤武  
富山県中新川郡上市町広野975  
番地

㉑ 発 明 者 酒井克美  
富山県中新川郡上市町柿沢新59  
3番地の6

㉒ 発 明 者 長清秋  
富山県中新川郡上市町横法音寺  
1番地の2 雇用促進住宅上市宿  
舎1号棟402号

㉓ 発 明 者 稲本吉孝  
滑川市稲泉463番地

㉔ 発 明 者 勅使川原晴彦  
富山県中新川郡上市町広野975  
番地

㉕ 出 願 人 富士化学工業株式会社  
富山県中新川郡上市町横法音寺  
55

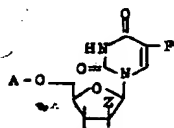
㉖ 代 理 人 弁理士 南孝夫

明 細 書

1. 発明の名称 スクレオシド—5'—O—モルホ  
リノアシルエステルおよびその製  
造法

2. 特許請求の範囲

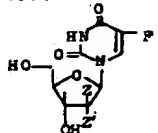
1) 一般式



(式中 A は α 位又は ω 位にモルホリノ基を有  
する飽和脂肪酸のアシル基であり、Z 及び Z'  
は H 又は OH であるが、Z 及び Z' が同時に OH で  
あることはない)

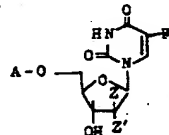
で表わされるスクレオシド—5'—O—モルホ  
リノアシルエステル誘導体。

2) α 位又は ω 位にモルホリノ基を有する飽和  
脂肪酸と一般式



(式中 Z 及び Z' は H 又は OH であるが、Z 及び  
Z' が同時に OH であることはない)

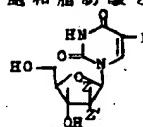
で表わされるスクレオシドとをエステル化反  
応によりエステル結合させることを特徴とす  
る一般式



(式中 A は α 位又は ω 位にモルホリノ基を有  
する飽和脂肪酸のアシル基であり、Z 及び Z'  
は前記の定義を有する)

で表わされるスクレオシド—5'—O—モルホ  
リノアシルエステルの製造法。

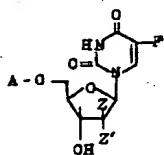
3) α 位又は ω 位にモルホリノ基と置換し得る  
基を有する飽和脂肪酸と一般式



(式中 Z 及び Z' は H 又は OH であるが、Z 及び  
Z' が同時に OH であることはない)



で表わされるスクレオシドとをエステル化反応によりエステル結合させ、次いで前記のモルホリノ基と置換し得る基をモルホリノ基に変換することを特徴とする一般式

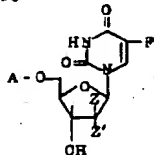


(式中Aはα位又はω位にモルホリノ基を有する飽和脂肪酸のアシル基を表し、又Z及びZ'は前述の定義を有する)

で表わされるスクレオシド-5'-O-モルホリノアシルエステル誘導体の製造法。

### 5. 発明の詳細な説明

本発明は一般式



(式中Aはα位又はω位にモルホリノ基を有す

酸とモルホリンとから常法によつて得られ、それをそのままの形か又はそのハライドや混合酸無水物の様な反応性誘導体に変えた上で前記のエステル化反応に供せられる。

また、他の一方の出発原料である相当するスクレオシド、すなわち、5-フルオロウリジン、5-フルオロ-2'-デオキシウリジン、1-β-D-アラビノフラノシル-5-フルオロウランなど、いずれも既知物質である。これらは通常は、副反応を防止する為にその5'位以外のOH基を常法により保護基によつて保護した形で反応に供することができる。その際の保護基はエステル化後に容易に除去し得る基であればよく特定されるものではない。これを例示すると、イソプロピリデン、エトキシエチリデン、ベンジリデン等のアルキリデン基である。

α位又はω位にモルホリノ基を有する飽和脂肪酸と相当するスクレオシド又はその5'位以外のOH基を保護したスクレオシドとをエステル結合させるには、常法により例えば、両者を無水

る飽和脂肪酸のアシル基であり、Z及びZ'はH又はOHであるが、Z及びZ'が同時にOHであることはない)

で表わされるスクレオシド-5'-O-モルホリノアシルエステル誘導体及びその製造法に関する。

本発明に係る前記式で表わされるスクレオシド誘導体はいずれも新規化合物であつて、抗癌性腫瘍剤、抗ウイルス剤、免疫抑制剤として有用な医薬用物質である。

本発明に係る上記のスクレオシド誘導体は、相当するスクレオシドとα位又はω位にモルホリノ基を有する飽和脂肪酸とをスクレオシドの5'位においてエステル化反応によりエステル結合させることにより得られる。このエステル化の方法それ自体は通常よく知られたエステル化法ならびにその変法いづれでも良く特定されない。

出発原料の一つであるα位又はω位にモルホリノ基を有する飽和脂肪酸は、α位又はω位にモルホリノ基と置換し得る基を有する飽和脂肪

酸中で塩基性化合物と縮合剤との存在下に40℃以下で反応させる。

この溶媒としては無水の非プロトン性溶媒が用いられるがその例としてはベンゼン、トルエン、キシレン、ハロゲン化炭化水素例えばジクロロメタン、クロロホルム、モノクロルエタン、ジクロルエタン、トリクロルエタン等、エーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ピリジン、ニトロメタン等があげられる。

上記の塩基性化合物としてはトリアルキルアミン、ピリジン、ピコリン、ルチジン等の3級アミン又は炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸バリウム等の無機塩基を用いることが出来るが、ピリジンを用いると溶媒を兼ねることも出来るという利点がある。

縮合剤としてはγ-トルエンスルフォニルクロリド、トリイソプロピルベンゼンスルフォニルクロリド、メタンスルフォニルクロリド等のアリールスルフォニルクロリド又はアルキルスルフォニルクロリドやジシクロヘキシルカーボ

ジイミド、チオニルクロリド、オキシ塩化銅等を用いることが出来る。

反応における各物質の使用モル比は、通常は例えばスクレオシド1モルに対し $\alpha$ 位又は $\omega$ 位にモルホリノ基を有する飽和脂肪酸、塩基性化合物、触媒剤、各1~3モル程度である。

反応は40℃以下で行われ、通常、1~44時間で完結する。

なお、 $\alpha$ 位又は $\omega$ 位にモルホリノ基を有する飽和脂肪酸を反応性誘導体として用いる場合は上に述べた触媒剤は不要である。

生成する目的化合物はクロマトグラフ法等により精製される。

5'位以外のOH基を保護したスクレオシドを用いてエステル化反応を行う場合は生成した物質を適当な方法により分離した後、その保護基を除去して目的とする化合物を得る。

この保護基を除去する反応は常法により、溶媒中で酸の存在下に40℃以下で行われる。この際用いられる酸としては塩酸、硫酸等の強酸

や、酢酸、トリフルオロ酢酸等の有機酸があげられ、溶媒としてはプロトン性溶媒例えば水、メタノール、エタノール、ギ酸、酢酸等又はこれらの混合物があげられる。場合によつては非プロトン性溶媒を組合せて使用しても良い。反応時間は通常30分~20時間である。

生成する目的化合物はクロマトグラフ法等により精製される。

本発明に係る前記のスクレオシド誘導体は、また、 $\alpha$ 位又は $\omega$ 位にモルホリノ基と置換し得る基を有する飽和脂肪酸とスクレオシドとをエステル化反応により、エステル結合させ、次いで該モルホリノ基と置換し得る基をモルホリノ基に変換することによつても得ることができる。

この場合、上記の飽和脂肪酸の有するモルホリノ基と置換し得る基としては、例えばBr、I、Clの如きハロゲンや $-\text{OSO}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_3$ 、 $-\text{OSO}_2\text{CH}_3$ 等の如きスルホン酸エステル基等があげられる。

これらの基を有する脂肪酸は、炭素原子数2~10の飽和脂肪酸を、カルボン酸の $\alpha$ 位をハロ

ゲン化するハロゲン化剤によりハロゲン化するか、 $\alpha$ 位又は $\omega$ 位に水酸基を有する炭素原子数2~10の飽和脂肪酸を常法によりハロゲン化水素酸又はパラトルエンスルホン酸やメタンズルホン酸のクロリドで処理することにより得られる。

$\alpha$ 位又は $\omega$ 位に水酸基を有する上記の飽和脂肪酸ならびにその製法は既知知られているが、製法が直接文献に記載されていないものについては既知の類似反応を用いる方法により得ることが出来る。

$\alpha$ 位又は $\omega$ 位にモルホリノ基と置換し得る基を有する飽和脂肪酸とスクレオシドとのエステル化反応は、前述のエステル化反応と同様のエステル化法によつて行うことが出来る。

この場合、生成したエステルは適当な方法で分離した後、それが有しているモルホリノ基と置換し得る基をモルホリノ基に変換する。

この変換の際の反応はジクロルメタン、クロロホルム、ジクロルエタン、トリクロルエタン、ジオキサン、ジメチルフォルムアミド、イソプロパノール等の溶媒中でモルホリンと加熱する

ことにより容易に行うことができる。

生成した目的物質はクロマトグラフ法等により精製される。

5'位以外のOH基を保護したスクレオシドを用いて上記のエステル化反応を行つた場合には、前述のモルホリノ基への変換反応を行つた後、保護基を除去するのが良い。この場合の保護基の除去の方法も既に述べた場合と同様にして行うことができる。

以下に本発明の実施例を記す。

#### 実施例 1

5'-O-(5-モルホリノペンタノイル)-5-フルオロウリジン;

5-モルホリノペンタン酸塩酸塩296g(132mmol)のピリジン溶液(30ml)に2,4,6-トリイソプロピルベンゼンスルホニルクロリド42g(139mmol)を加え、室温で15分間撹拌したのち、これに、2',3'-O-イソプロピリデン-5-フルオロウリジン200g(462mmol)を加えた。室温で18時間撹拌したのち、反応

液を減圧で濃縮し、残留分をクロロホルム(50 ml)と8多の炭酸カリウム水溶液(50 ml)に分配した。水層をクロロホルム(50 ml×5)で抽出したのちクロロホルム層を合し、乾燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$  使用)濃縮後、残留分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム、2多のメタノールを含むクロロホルム)により分離精製すると5'-0-(5-モルホリノペンタノイル)-2',3'-0-イソプロピリデン-5-フルオロウリジン1.17gが得られた。

NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ppm : 7.48(d, 1H,  $\text{H}_6$ ), 5.73(bs, 1H,  $\text{H}_1'$ ), 3.7(m, 4H, o-メチレンプロトン), 2.45(m, 8H, メチレンプロトン), 1.56, 1.35(s, s, m, 10H, メチレンプロトン, メチルプロトン)

上記で得られたエステル1.00g(2.12 mmol)を90多トリフルオロ酢酸水溶液(10 ml)に溶かし室温で30分間放置した。反応液を減圧で濃縮し、残留分をピリジン-クロロホルム(1:1, 50 ml)と3多の炭酸カリウム水溶液(50 ml)に分配した。水層をピリジン-クロロホルム

(1:1, 50 ml×2)で抽出したのち、有機層を合し、乾燥濃縮した。残留分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム、3多メタノールを含むクロロホルム)により分離精製すると5'-0-(5-モルホリノペンタノイル)-5-フルオロウリジン0.51gが無色の固体として得られた。

NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ ppm : 7.85(d, 1H,  $\text{H}_6$ ), 5.81(bs, 1H,  $\text{H}_1'$ ), 3.7(m, 4H, メチレンプロトン), 2.4(m, 8H, メチレンプロトン), 1.65(m, 4H, メチレンプロトン)

元素分析 ( $\text{C}_{12}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{O}_8\text{P} \cdot 1.5\text{H}_2\text{O}$  として)

	C	H	N
実測値	47.23	6.38	9.49
理論値	47.16	6.38	9.18

#### 実施例 2

5'-0-モルホリノアセチル-5-フルオロウリジン

a) 2',3'-0-イソプロピリデン-5-フルオロウリジン2.00g(4.62 mmol), 2,6-ルチジン2.00g(18.7 mmol), ジクロルエタン

(40 ml)よりなる懸濁液にクロルアセチルクロライド1.62g(14.3 mmol)のジクロルエタン(20 ml)溶液を-5℃~0℃で滴下し、2時間かくはんした。この反応液に氷水(40 ml)を加え、有機層を分離し、水層をクロロホルム(20 ml×2)で抽出した。有機層を集め2多炭酸水素ナトリウム(50 ml×2),  $\text{H}_2\text{O}$ (50 ml×2)で洗い、乾燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$  使用)後、減圧で濃縮した。残留分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム-四塩化炭素(2:1))で分離精製すると、5'-0-クロルアセチル-2',3'-0-イソプロピリデン-5-フルオロウリジン2.25g(90%)が無晶系粉末として得られた。

NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ppm : 1.36(1.3H, s, メチルプロトン), 1.57(3H, s, メチルプロトン), 4.14(2H, s, メチレンプロトン), 5.72(1H, bd,  $\text{H}_1'$ ), 7.51(1H, d,  $\text{H}_6$ )

b) 5'-0-クロルアセチル-2',3'-0-イソプロピリデン-5-フルオロウリジン2.0g(5.3 mmol)とモルホリン1.84g(21.2 mmol)

をクロロホルム(50 ml)に溶かし、4時間加熱還流した。反応液を1.5多の炭酸カリ水溶液で洗浄し、水層をクロロホルム(50 ml×4)で抽出したのちクロロホルム層を合した。有機層を乾燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$  使用)濃縮後残留分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム、2多のメタノールを含むクロロホルム)で分離精製すると5'-0-モルホリノアセチル-2',3'-0-イソプロピリデン-5-フルオロウリジン2.07gが得られた。

NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ppm : 1.35, 1.55(3H×2, s, s, メチルプロトン), 2.6(4H, m, メチレンプロトン), 3.3(2H, s, メチレンプロトン), 3.75(4H, m, メチレンプロトン), 5.7(1H, bs,  $\text{H}_1'$ ), 7.5(1H, d,  $\text{H}_6$ )

上記で得られたエステル2.0g(4.66 mmol)を90多トリフルオロ酢酸水(15 ml)に溶かし室温で1時間放置した。反応液を減圧で濃縮し、残留分を5多の炭酸カリウム水20 mlに冷却下に溶かし、クロロホルム-ピリジン(3:2, 50 ml×5)で抽出した後、有機層を

乾燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 使用) 濃縮した。残留分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (4 多メタノールを含むクロロホルムから 12 多のメタノールを含むクロロホルムの直線濃度勾配) で分離精製すると 5'-0-モルホリノアセチル-5-フルオロウリジン 0.85g (4.69%) が無色の粉末状固体として得られた。

NMR (CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$ ppm : 2.6 (4H, m, メチレンプロトン), 3.34 (s, メチレンプロトン), 3.7 (4H, m, メチレンプロトン), 5.84 (1H, bd, H<sub>1'</sub>), 7.91 (1H, d, H<sub>6</sub>)

質量分析 : 389 (M<sup>+</sup>) 248, 130, 87

元素分析 : (C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>N<sub>3</sub>O<sub>8</sub> · 0.5 H<sub>2</sub>O として)

C	H	N
実測値 : 44.74	4.93	10.31
理論値 : 45.23	5.31	10.55

#### 実施例 3

5'-0-(2-モルホリノプロピオニル)-5-フルオロウリジン :

a) 2',3'-0-イソプロピリデン-5-フルオロウリジン 2.00g (4.62 mmol) の無水ピリジ

ン 2 多の炭酸カリウム水溶液 (30 ml) で洗浄した後、水層をクロロホルム (40 ml × 3) で抽出し、クロロホルム層を台した。クロロホルム層を乾燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 使用) 後減圧で濃縮し残留分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (1 多のメタノールを含むクロロホルム) により分離精製すると 5'-0-(2-モルホリノプロピオニル)-2',3'-0-イソプロピリデン-5-フルオロウリジン 1.80g が得られた。  
NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ ppm : 7.49 (d, 1H, H<sub>6</sub>), 5.71 (bd, 1H, H<sub>1'</sub>), 3.7 (m, 4H, メチレンプロトン), 2.6 (m, 4H, メチレンプロトン), 1.57 (s, 3H, メチルプロトン), 1.36 (s, メチルプロトン), 1.30 (d, メチルプロトン)

上に得たエステル 1.75g を 9.0 多トリフルオロ酢酸 (10 ml) に溶かし、室温で 1 時間放置した。反応液を減圧で留去した後、残留分を 5 多の炭酸水素ナトリウム水溶液 (20 ml) に冷却下で溶かし、クロロホルム-ピリジン (3:1, 50 ml × 5) で抽出した後、有機層を乾燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 使用) 濃縮した。残留分をシリカ

ン (30 ml) 溶液に 0 で、微しく攪拌しながら  $\alpha$ -プロモプロピオニルクロライド 1.71g (10 mmol) を滴下 (約 10 分) したのち、室温で約 1 時間攪拌した。減圧で溶媒を除き、残留分をクロロホルム (100 ml) に溶かし、氷水 (100 ml)、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (100 ml) にて順次洗ったのちクロロホルム層を硫酸ナトリウムで乾燥し通過した後濃縮すると 5'-0-(2-プロモプロピオニル)-2',3'-0-イソプロピリデン-5-フルオロウリジン 2.68g が得られた。(NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ ppm : 7.45 (d, 1H, H<sub>6</sub>), 5.78 (d, 1H, H<sub>1'</sub>), 1.68 (d, 3H, CH<sub>3</sub>-CH), 1.54 (s, 3H, イソプロピリデンメチルプロトン), 1.36 (s, 3H, イソプロピリデンメチルプロトン)。)

b) 5'-0-(2-プロモプロピオニル)-2',3'-0-イソプロピリデン-5-フルオロウリジン、1.98g (4.53 mmol) のクロロホルム溶液 (40 ml) にモルホリン 1.50g (17.2 mmol) を加えたのち 7 時間加熱還流した。反応液を

ゲルカラムクロマトグラフィー (2~8 多メタノールを含むクロロホルムの直線濃度勾配) で分離精製すると、5'-0-(2-モルホリノプロピオニル)-5-フルオロウリジン 0.85g (5.34%) が無色の粉末状固体として得られた。

NMR (CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$ ppm : 1.33 (3H, d, メチルプロトン), 2.6 (4H, m, メチレンプロトン), 3.7 (4H, m, メチレンプロトン), 5.87 (1H, bd, H<sub>1'</sub>), 7.88 (1H, d, H<sub>6</sub>)

質量分析 : 403 (M<sup>+</sup>), 274, 130, 87

元素分析 (C<sub>16</sub>H<sub>22</sub>N<sub>3</sub>O<sub>8</sub> · 0.5 H<sub>2</sub>O として)

C	H	N
実測値 : 46.33	5.49	9.97
理論値 : 46.60	5.62	10.19

#### 実施例 4

5'-0-(2-モルホリノプロピオニル)-2'-デオキシ-5-フルオロウリジン  
2'-デオキシ-5-フルオロウリジン 1.5g (4.09 mmol) をピリジン (100 ml) に溶かし、40℃ に冷却した。次いでこれに 2-プロモ

プロピオニルクロリド 1.60g (9.53 mmol) のジクロロメタン溶液 (20 ml) を滴下した。反応液にインプロピルアルコール (2 ml) を加え減圧で濃縮し、残留分をシリカゲルクロマトグラフィー (1~4 多のメタノールを含むクロロホルムの直線濃度勾配) により分離精製すると 5'-O-(2-プロモプロピオニル)-2'-デオキシ-5-フルオロウリジン 1.2g (51.7%) が得られた。

NMR (CD<sub>3</sub>OD) δppm : 1.70(3H, d, メチルプロトン), 2.30(2H, m, H<sub>2</sub>'), 4.25(1H, t, H<sub>1</sub>'), 7.78(1H, d, H<sub>6</sub>)

上記で得られたエステル 0.97g (2.55 mmol) をジオキサソ (20 ml) に溶かし、モルホリン 0.89g (10.18 mmol) を加え、3 時間加熱還流した。反応液を冷却後、沈殿物を分別し、母液を減圧で濃縮した。残留分をシリカゲルクロマトグラフィー (1~4 多のメタノールを含むクロロホルムの直線濃度勾配) により分離精製すると、5'-O-(2-モルホリノプロピオニル)-2'-デオキシ-5-フルオロウリジン 0.80g

(8.2%) が無晶形粉末として得られた。

NMR (CD<sub>3</sub>OD) δppm : 1.35(3H, d, メチルプロトン), 2.32(2H, t, H<sub>2</sub>'), 2.60(4H, m, メチレンプロトン), 3.70(4H, m, メチレンプロトン), 4.27(1H, t, H<sub>1</sub>'), 7.85(1H, d, H<sub>6</sub>)

質量分析 : 385 (M<sup>+</sup>), 256, 129

元素分析 (C<sub>16</sub>H<sub>22</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub>P · 0.5 H<sub>2</sub>O として)

	C	H	N
実測値 :	48.74	5.84	10.63
理論値 :	48.48	5.85	10.60

特許出願人 富士化学工業株式会社

代理人 弁理士 南 孝 夫